

IGOR ALEXANDRE CÔRTEZ DE MENEZES

**O ÍNDICE DE PERFUSÃO DERIVADO DA
OXIMETRIA DE PULSO COMO MÉTODO DE
AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO ENDOTELIAL NA
ATEROSCLEROSE**

CURITIBA- PARANÁ
2013

IGOR ALEXANDRE CÔRTEZ DE MENEZES

**O ÍNDICE DE PERFUSÃO DERIVADO DA
OXIMETRIA DE PULSO COMO MÉTODO DE
AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO ENDOTELIAL NA
ATEROSCLEROSE**

Dissertação apresentada à Universidade
Federal do Paraná como requisito parcial
para a obtenção do Título de Mestre em
Medicina Interna e Ciências da Saúde

Orientador: Prof. Dr. Cláudio L. Pereira da Cunha

CURITIBA- PARANÁ
2013

AGRADECIMENTOS

- Aos pacientes, portadores de aterosclerose ou de outras enfermidades. Todos afinal somos ou iremos ser pacientes, num futuro breve ou distante. É para vocês (nós) que a ciência deve sempre prosseguir. Questionar, buscar, contradizer, trabalhar. Para melhorar a vida esplêndida e cotidiana, que nesse caso se expressa no implemento da saúde. E não apenas satisfazer a curiosidade que acompanha a busca por conhecimento.
- Ao meu orientador Prof. Dr. Cláudio Pereira da Cunha pela excelência técnica, compreensão e disposição em me acompanhar e ensinar, nessa jornada em busca do “conhecer” um pouco mais: meu obrigado.
- Aos meus pais pela presença de vocês, mesmo à distância, na minha história, passada e presente. Obrigado pela existência de vocês e pelo amor familiar.
- À minha esposa e companheira, Cristiane, pela sua existência, que transformou e transforma minha vida para melhor. Não cesso de ficar mais feliz em re-descobrir que te amo a cada dia e espero que isto se repita inumeráveis vezes.
- Ao aqui e agora. Onde tudo existe. Onde é o melhor lugar do mundo. Para o qual desemboca o eterno, sempre mutante. Presente no qual e quando estou. O resto é ficcional.

“Predestinada a tua órbita
Que te importa, estrela, o breu?”
(Friedrich Nietzsche)

SUMÁRIO

1. Introdução.....	12
1.1 Considerações sobre as Doenças Ateroscleróticas	
1.2 A Função Endotelial	
1.3 A Disfunção endotelial e a Aterosclerose: Evidências Clínicas	
1.4 Principais métodos de Avaliação da Função Endotelial de seres humanos	
1.4.1 Avaliação da Circulação Coronária epicárdica e Microvascular	
1.4.2 Vasodilatação fluxo-mediada da Artéria Braquial	
1.4.3 Pletismografia da Circulação do Antebraço	
1.4.4 Tonometria de Pulso Arterial	
1.4.5 A Oximetria de Pulso e a análise da Curva Fotopletismográfica	
1.5 O Índice de Perfusão derivado da Oximetria de Pulso	
2. Objetivos.....	30
2.1 Geral	
2.2 Específico	
3. Materiais e Método	31
4. Resultados	35
5. Discussão	42
6. Conclusão	47
7. Perspectivas.....	47

8. Referências Bibliográficas.....	49
ANEXO	58

LISTA DE FIGURAS

<u>Figura 1:</u> Placa Aterosclerótica Carotídea em ruptura iminente.....	14
<u>Figura 2:</u> Técnica da Vasodilatação fluxo-mediada da Artéria Braquial, utilizando Ultra-sonografia	24
<u>Figura 3:</u> Dispositivo ENDO-PAT para a Tonometria de pulso arterial	26
<u>Figura 4:</u> Oxímetro portátil de dedo utilizado no estudo.....	33
<u>Figura 5:</u> Variação do Índice de Perfusão Periférica (Δ IPP) após a desinsuflação do manguito, no grupo controle e aterosclerose, expressa em mediana, em cada tempo....	40
<u>Figura 6:</u> Gráfico tipo “box and whiskers” representando a Variação do Índice de Perfusão Periférica no intervalo 90-120 segundos (Δ IPP ₉₀₋₁₂₀) após a desinsuflação do manguito, no grupo controle e aterosclerose.....	41
<u>Figura 7:</u> Gráfico tipo “box and whiskers” representando a Variação do Índice de Perfusão Periférica no intervalo 90-120 segundos (Δ IPP ₉₀₋₁₂₀) após a desinsuflação do manguito, em homens e mulheres, no grupo controle e aterosclerose.....	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características demográficas, metabólicas, hemodinâmicas e valores do Índice de Perfusão Periférica (IPP) de pacientes controles e com aterosclerose..... 37

Tabela 2: Variação do Índice de Perfusão Periférica (Δ IPP) após a desinsuflação do manguito, no grupo controle e aterosclerose..... 39

LISTA DE ABREVIATURAS

IPP – Índice de Perfusão Periférica

EDHF- Fator hiperpolarizante derivado do endotélio

ENDO-PAT- Tonometria de Pulso Arterial

ET1- Endotelina 1

IMC- Índice de Massa Corporal

NO- Óxido Nítrico

PGI₂- Prostaciclina

RESUMO

Fundamento: A disfunção endotelial se caracteriza por um fenômeno vascular, com importância evidente em todos os processos da aterogênese. Objetivando a melhoria na prevenção e tratamento das doenças ateroscleróticas, é interessante a busca por métodos de avaliação da disfunção endotelial mais acurados, práticos e menos dispendiosos.

Objetivo: Verificar o potencial do Índice de Perfusão Periférica (IPP) derivado da oximetria de pulso como método de avaliação da disfunção endotelial em pacientes portadores de aterosclerose

Métodos: Foram selecionados 18 pacientes controle e 24 pacientes portadores de doenças ateroscleróticas, em tratamento otimizado, selecionados em unidades básicas de saúde. Foram avaliados os valores do IPP antes e após a aplicação de um estímulo vasodilatador dependente do endotélio, a hiperemia reativa. Também foram analisados os valores do IPP especificamente no período que possui a maior contribuição do óxido nítrico para a vasodilatação (IPP₉₀₋₁₂₀). Os resultados do IPP foram discutidos, através da literatura, estimando o seu potencial diagnóstico e prognóstico.

Resultados: A resposta vasodilatadora dependente do endotélio mensurada pelo IPP foi significativamente menor em indivíduos com aterosclerose em comparação aos controles a partir de 45 segundos após a hiperemia reativa. Foram observados, do mesmo modo, valores menores do IPP₉₀₋₁₂₀ em pacientes com aterosclerose [35% (4 - 53%) *vs* 73% (55 - 169%); $p < 0,001$]. Tais valores se mantiveram menores tanto em indivíduos masculinos quanto femininos.

Conclusões: Os resultados do IPP, demonstrados na avaliação de pacientes ateroscleróticos, associados ao baixo custo da aparelhagem, tornam este método atraente para futuros ensaios e possível contribuição na prevenção e tratamento das doenças ateroscleróticas.

ABSTRACT

Background: Endothelial dysfunction is a vascular phenomenon that plays an important role in atherosclerosis development. With the purpose of improving the prevention and treatment of atherosclerotic diseases, the searching for accurate, practical and cheaper methods for evaluating endothelial function have become of interest.

Objectives: Verify the potential of Peripheral Perfusion Index (IPP) from pulse oximetry as a method of endothelial dysfunction evaluation in patients with atherosclerotic diseases.

Methods: There were recruited 18 control patients and 24 patients with atherosclerotic diseases under optimized treatment, in basic health units. The values of IPP were evaluated before and after an endothelial-dependent stimulus, the reactive hyperemia. The values of IPP were also evaluated in period which the major contribution of Nitric Oxide (NO) for the vasodilation occurs (IPP₉₀₋₁₂₀). The results of IPP were discussed using the literature and estimating their diagnostic and prognostic potential

Results: The endothelium-dependent vasodilatory response measured by IPP was significantly lower in patients with atherosclerosis compared to control group, since 45 seconds after reactive hyperemia. Also, the values of IPP₉₀₋₁₂₀ were significantly lower in patients with atherosclerosis [35% (4 - 53%) vs 73% (55 - 169%); $p < 0,001$]. Similarly, the IPP values were lower in atherosclerosis group when it was separated by gender.

Conclusion The results of this study, in association with the low cost of pulse oximeter, suggest a good potential for IPP as an endothelial dysfunction evaluation method. New studies must be done in order to clarify this potential and possibly contribute with the prevention and treatment of atherosclerotic diseases.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Considerações sobre as Doenças Ateroscleróticas

As doenças cardiovasculares têm papel indiscutível na morbidade e mortalidade do mundo ocidental, tanto nos países desenvolvidos como em desenvolvimento. A cardiopatia isquêmica e o acidente vascular cerebral são e serão, de acordo com as projeções para o ano 2020, as principais causas de morte, de anos de vida perdidos e de anos de vida perdidos com incapacitação (MURRAY, 1996; LEVY & WILSON 1998)

No Brasil, as doenças que causam danos ao sistema circulatório são igualmente as principais causas de morbidade e mortalidade, causando impacto significativo no orçamento do Ministério da Saúde. Segundo dados do Sistema Único de Saúde, somente em 2007, as doenças do aparelho circulatório geraram 1 157 509 internações e foram responsáveis por 308 466 óbitos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA *et al.*, 2010). Dentre aquelas, as doenças ateroscleróticas merecem um destaque especial.

A aterosclerose é o termo designado para lesões espessadas e endurecidas das artérias médias e grandes e das artérias elásticas do organismo humano. Esta lesão é rica em lipídios, contrastando com a arteriosclerose, que é o termo genérico para artérias espessadas e rígidas de todos os tamanhos. Embora vários fatores de risco sistêmicos e gerais predisponham ao seu desenvolvimento, a aterosclerose afeta várias regiões de modo preferencial e culmina com diferentes desfechos clínicos a depender do leito circulatório particularmente envolvido. Aterosclerose do leito coronariano gera o infarto agudo do miocárdio e a *angina pectoris*; a aterosclerose da circulação do sistema nervoso central, gera a doença cerebrovascular isquêmica (Acidente vascular cerebral

ou ataque isquêmico transitório); na circulação periférica a aterosclerose provoca a claudicação intermitente e gangrena, podendo por em risco a viabilidade do membro; envolvimento da circulação esplâncnica desencadeia a isquemia mesentérica; quando acomete a circulação renal pode provocar estenose de artéria renal ou ateroembolismo (KASPER *et al.*; 2008).

Ressalta-se também que a localização das lesões, de modo semelhante, ocorre de modo preferencial, a saber em regiões próximas às bifurcações arteriais onde o fluxo sanguíneo é mais turbilhonado. Adicionalmente, nem todas as lesões ateroscleróticas resultam em doença oclusiva o que é exemplificado pela ectasia aórtica ou lesões aneurismáticas (KASPER *et al.*; 2008).

A aterogênese humana caracteristicamente ocorre através de um período de muitos anos ou até décadas, sendo que o crescimento da placa provavelmente não ocorre de modo linear, mas sim em um padrão descontínuo, o qual se constitui por períodos de relativa quiescência alternada por períodos de rápida evolução (KASPER *et al.*; 2008). Uma visão integrada de estudos experimentais em animais e humanos, permite demonstrar que a fisiopatologia da placa aterosclerótica se inicia através de lesões denominadas “estrias gordurosas”, caracterizadas por acúmulos de partículas de lipoproteínas de maneira localizada e temporalmente precoce na vida do ser humano. A evolução da lesão, entretanto, decorre de um processo complexo que vai além do simples “aumento da permeabilidade” às partículas de lipoproteínas/colesterol. Envolve um processo imune-inflamatório e degenerativo, com recrutamento leucocitário, expressão de moléculas de adesão e através da liberação local e sistêmica de inúmeros mediadores que, em última instância, promove um remodelamento vascular. A fase de progressão da placa, constituída de modificações internas dos constituintes celulares, oxidativos e desenvolvimento da capa fibrosa culmina, por fim, na instabilidade da

placa com ruptura e trombose associadas (KASPER *et al.*, 2008). A figura 1 ilustra uma placa aterosclerótica carotídea em ruptura iminente.

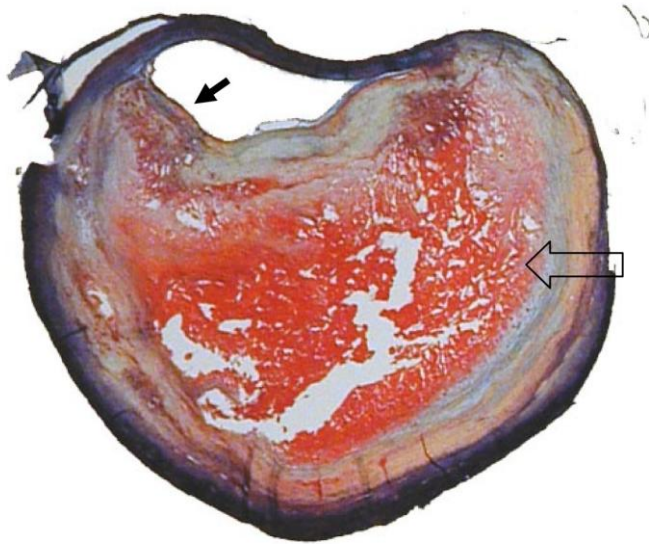


Figura 1: Corte transversal da artéria carotídea, demonstrando uma placa aterosclerótica em ruptura iminente. Uma capa fibrosa fina (seta menor, dentro do lúmen) recobre um grande *core* necrótico no interior da placa (seta maior). (Adaptado de DONG *et al.*, 2009).

1.2 A Função Endotelial

O endotélio saudável se caracteriza por uma monocamada de células endoteliais recobrindo o lúmen vascular, se estendendo dos grandes vasos de condutância até os vasos da microcirculação. Devido a tais características, está exposto a todos e quaisquer fatores de *stress* sistêmico, se submetendo a injúrias e sendo reparado continuamente (LERMAN & ZEIER, 2005).

Nas últimas décadas, evidências marcantes mudaram consideravelmente o conceito que a comunidade científica atribuía à camada endotelial vascular. Anteriormente vista apenas como uma barreira celular inerte, com uma permeabilidade

seletiva entre a circulação e a parede do vaso sanguíneo, a camada endotelial possui características autócrinas, parácrinas e endócrinas diversas (BARAC *et al.*, 2007; KASPER *et al.*, 2008). O que é designada na atualidade “função endotelial” engloba uma série de propriedades favoráveis à “saúde vascular”, constituídas por:

- Tônus vascular relaxado,
- Baixo nível de stress oxidativo,
- Efeitos anti-inflamatórios,
- Efeitos anti-proliferativos da musculatura lisa,
- Inibição da adesão e migração leucocitárias
- Inibição da adesão e agregação plaquetárias,
- Efeitos anti-coagulantes
- Efeitos pró-fibrinolíticos. (BARAC *et al.*, 2007)

Em contrapartida, na presença dos tradicionais fatores de risco cardiovascular (tabagismo, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, dislipidemia, obesidade) e de outros transtornos metabólicos/inflamatórios como hipercortisolismo, hiperparatiroidismo, acromegalia, transtornos tiroideanos (ABDU *et al.*, 2001; BAYKAN *et al.*, 2007) e doenças auto-imunes reumáticas diversas (MURDACA, 2012) entre outros fatores ainda em estudo, o endotélio passa a apresentar uma modulação fenotípica crucial. Em última instância, a injúria local por esses fatores promove um meio pró-inflamatório, pró-trombótico, pró-oxidante e vasoconstrictor, o que é conhecido como disfunção endotelial (BARAC *et al.*, 2007; HIRASE & NODE, 2011)

A função endotelial normal subjaz à biodisponibilidade adequada de fatores vasoativos, principalmente o Óxido Nítrico (NO), Prostaciclina (PGI₂) e fator

hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF). Na presença de um endotélio disfuncional, outros fatores vasoativos predominam localmente como a Endotelina 1 (ET1), Angiotensina II, Tromboxane A2 e outros radicais livres (MARTIN & ANDERSON, 2009). Na progressão do endotélio saudável para a disfunção endotelial, a estrutura arterial, através do desequilíbrio desses mediadores, perde suas propriedades anti-aterogênicas e uma resposta anormal à injúria se desenvolve (MARTIN & ANDERSON, 2009).

Evidências sólidas sugerem que a disfunção endotelial ocorre num estágio precoce no processo de aterogênese e contribui para a formação, progressão e complicações da placa aterosclerótica (ROSS, 1999). Outros estudos têm demonstrado também que pacientes com fatores de risco cardiovascular mas sem evidência clínica de aterosclerose, apresentam disfunção endotelial, indicada pela responsividade endotélio-vascular diminuída a agentes vasodilatadores como acetilcolina e bradicinina (PANZA, 1997). Tomando em conjunto os achados descritos acima, é possível fortemente sugerir que a disfunção endotelial se trata de um mecanismo que faz ligação entre os fatores de risco cardiovascular e o desenvolvimento da aterosclerose (BARAC *et al.*, 2007).

1.3 A Disfunção endotelial e a Aterosclerose: Evidências Clínicas

Vários estudos têm sido realizados demonstrando a capacidade que avaliação da disfunção endotelial possui com relação à predição do risco cardiovascular, em diversos contextos clínicos e idades.

Em se tratando de pacientes com doença aterosclerótica estabelecida, a disfunção endotelial tem se relacionado ao prognóstico pobre. No primeiro estudo nessa subpopulação de indivíduos, Schachinger demonstrou uma incidência maior de eventos

em pacientes com disfunção vasomotora e doença coronariana leve (SCHACHINGER *et al.*, 2000). Essa primeira evidência do valor prognóstico da disfunção endotelial coronariana, pouco tempo depois, foi confirmada por resultados de outro grande estudo se utilizando subgrupo com mesmo perfil de pacientes (Al SUWAIDI *et al.*, 2000).

Um estudo similar foi realizado como parte do “Women’s Ischemia Syndrome Evaluation Trial” (VON MERING *et al.*, 2004). Nesse estudo incluindo 163 mulheres encaminhadas para cineangiocoronariografia por indicação clínica, a resposta vasodilatadora à acetilcolina foi fator preditivo de eventos cardiovasculares de modo independente durante um seguimento médio de 48 meses. Em contrapartida, um estudo holandês incluindo 277 pacientes referidas para primeira cineangiocoronariografia por suspeita de doença arterial coronariana, sugeriu não ocorrer diferenças significativas nas taxas de eventos através da avaliação da resposta à acetilcolina (ASSELBERGS *et al.*, 2004)

Posteriormente, em um estudo envolvendo 136 pacientes com doença coronariana em vaso único submetidos à intervenção percutânea, a dilatação fluxo-mediada da artéria braquial se demonstrou ser um forte preditor de re-estenose intra-stent (PATTI *et al.*, 2005). Esses achados se mantiveram mesmo após o ajuste para outros fatores de risco cardiovascular, incluindo diabetes e hipercolesterolemia. De fato, a função endotelial preservada apresentou um valor preditivo negativo de 96% para exclusão de re-estenose.

Além de se demonstrar fator prognóstico em pacientes com aterosclerose estabelecida, a disfunção endotelial também mostrou sua utilidade em pacientes com fatores de risco apenas. Além disso, a plasticidade da função endotelial em resposta ao tratamento dos fatores de risco tem mostrado um bom valor preditivo para eventos (MARTIN & ANDERSON, 2009).

Além de considerar a dilatação fluxo-mediada da artéria braquial como medida de função endotelial, Huang *et al.* demonstraram que menores valores de hiperemia reativa estão associados ao aumento de risco cardiovascular em um grupo de alto risco composto por 267 pacientes com doença arterial periférica referenciados para cirurgia (HUANG *et al.*, 2007). Nesse estudo o valor preditivo da hiperemia reativa foi adicional em relação à dilatação fluxo-mediada.

Em mulheres hipertensas, no climatério, foi demonstrado o prejuízo na função endotelial (MODENA *et al.*, 2002; ROSSI *et al.*; 2008). Baseado nessa observação, um estudo se propôs a determinar se o tratamento da hipertensão em mulheres no climatério possuía algum benefício a nível endotelial. Um total de 400 mulheres foram selecionadas e foi documentado que possuíam a dilatação fluxo-mediada da artéria braquial prejudicada no início do estudo. Esta avaliação foi realizada novamente após seis meses de terapia anti-hipertensiva otimizada e a maioria das pacientes apresentaram melhora significativa, com as restantes demonstrando nenhuma alteração nos valores. Aquelas que apresentaram melhora na função endotelial, apresentaram redução nos eventos cardiovasculares clínicos, sugerindo que melhora na função endotelial prevê melhora no prognóstico (MODENA *et al.*, 2002).

Recentemente foi publicada uma revisão sistemática com meta-análise, que objetivou estimar a associação da disfunção endotelial com risco cardiovascular. Foram incluídos 23 estudos totalizando mais de 14.000 pacientes. Os resultados demonstrados ratificaram a robustez dos achados anteriores, ao evidenciar a relação inversa entre a disfunção endotelial e a predição de eventos cardiovasculares. Conforme esperado, a associação inversa mais forte ocorreu em indivíduos com doença aterosclerótica estabelecida (RAS *et al.*, 2012).

Um papel mais preciso da função endotelial na estimativa de risco cardiovascular poderia se assentar na reclassificação de pacientes que estariam na categoria de baixo/médio risco e não teriam, ainda, nenhuma doença cardiovascular estabelecida. Estes são pacientes que proporcionam um dilema em termos diagnósticos e terapêuticos (MARTIN & ANDERSON, 2009), o que tem levado vários estudos a verificar se a função endotelial possui valor aditivo na avaliação de risco cardiovascular, principalmente nesses subgrupos. Um estudo recentemente publicado por Yeboah e colaboradores, avaliando 2792 adultos com idade média de 78,6 anos, que foram acompanhados por 5 anos, demonstrou que pacientes com a dilatação da artéria braquial maior que a média sexo-específica, possuíam taxas livre de eventos maiores que àqueles com dilatação menor que a média (YEBOAH *et al.*, 2007). A dilatação braquial fluxo-mediada permaneceu com valor preditivo acima e além dos fatores de risco tradicionais. Entretanto devido à baixa acurácia do modelo, foi sugerido que o método é de baixa predição clínica.

Um estudo similar realizado em uma população mais diversificada e jovem, incluindo 842 pacientes, demonstrou que embora a dilatação braquial fluxo-mediada se mostrou preditora de eventos cardiovasculares, esta relação não se manteve estatisticamente significativa, quando realizada análise multi-variada incluindo todos os fatores de risco tradicionais (SHIMBO *et al.*, 2007).

Se um biomarcador pode detectar manifestações precoces da doença antes de clinicamente estabelecida é uma questão bem mais importante que “predição de risco”. Visto tal aspecto, diversos estudos estão em andamento, com maior número de pacientes para responder tal questionamento.

1.4 Principais métodos de Avaliação da Função Endotelial de seres humanos

A primeira demonstração da disfunção endotelial em artérias coronárias ateroscleróticas utilizando infusão de acetilcolina durante a angiografia coronária quantitativa ocorreu em 1986 com Ludmer e colaboradores (LUDMER *et al.*; 1986). Após seus achados, ocorreu uma verdadeira mudança de paradigma na visão acerca da fisiopatologia da aterosclerose humana, que antes era considerada apenas em seus aspectos estruturais. Sua pesquisa direcionou as atenções para os aspectos funcionais da doença como a resposta vasoconstrictora excessiva das artérias como consequência do endotélio doente (FLAMMER *et al.*; 2012). Posteriormente, técnicas menos invasivas vem sendo desenvolvidas, principalmente utilizando a circulação do antebraço como estimativa da circulação das artérias coronárias. Isso foi possível ao se conhecer a natureza sistêmica da disfunção endotélio-vascular (BONETTI *et al.*, 2003).

O princípio básico de todas as técnicas é comum: artérias saudáveis sejam coronárias, braquiais ou digitais, respondem com vasodilatação à hiperemia reativa (vasodilatação fluxo-mediada) por um mecanismo denominado estresse de cisalhamento ou “*shear stress*”. Este mecanismo é constituído principalmente pelo fluxo sanguíneo aumentado atuando como força de tração, através de um vetor perpendicular ao eixo vascular. O endotélio desta maneira funciona como um mecanotransdutor que é perceptível ao “*shear stress*” e modifica sua constituição parácrina liberando fatores vasoativos (KELM, 2002). Pode ainda ocorrer a mesma resposta após estímulos farmacológicos incluindo vasodilatadores dependentes de endotélio como acetilcolina, bradicinina ou serotonina.

Após o estímulo farmacológico ou pelo estresse de cisalhamento, inicia-se a liberação dos mediadores óxido nítrico (NO) e/ou outros como prostaciclina (PGI₂) e

fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF), decorrendo daí, em última instância, o relaxamento da musculatura lisa arterial.

Ao ocorrer o estágio patológico denominado disfunção endotelial, a resposta vasodilatadora está reduzida ou ausente, podendo, este fenômeno ser utilizado como estimativa das diversas propriedades e saúde endotelial. Outra possibilidade de avaliação ocorre ao se utilizar estímulos com vasodilatadores independente do endotélio como doadores de NO (nitratos por exemplo) ou adenosina (FLAMMER *et al*, 2012). Com tal avaliação é permitida a observação de alterações estruturais da parede vascular e da musculatura lisa mais que do próprio endotélio ou em consequência da disfunção deste.

1.4.1 Avaliação da Circulação Coronária Epicárdica e Microvascular

Para avaliação da função endotelial coronariana, um teste funcional é realizado nas artérias epicárdicas e de resistência do miocárdio. Embora esses métodos sejam limitados principalmente pela sua natureza invasiva, sua maior vantagem está em medir a função endotelial diretamente em um leito vascular clinicamente importante.

Para a geração de imagem das respostas vasomotoras das artérias coronárias epicárdicas, é utilizada uma angiografia coronária quantitativa ou ultra-sonografia intravascular objetivando a documentação das mudanças nos diâmetros dos vasos e nas áreas de secção transversais em resposta às intervenções endotélio-dependentes (FLAMMER *et al.*, 2012).

Após infusão de acetilcolina, por exemplo, os vasos com endotélio intacto dilatam enquanto vasos e segmentos com endotélio disfuncional ou com rupturas respondem com vasoconstricção como resultado da ativação direta dos receptores

muscarínicos das células musculares lisas vasculares (LUDMER *et al.*; 1986). Modificações funcionais idênticas na vasoreatividade tem sido demonstradas com salbutamol, serotonina, substância P, além de estímulos para o aumento do fluxo coronariano. Estímulos físicos como exercício e o estímulo pressórico pelo frio (“Cold pressor test”) também podem ser utilizados (FLAMMER *et al.*, 2012).

Para obter estimativas da função endotelial microvascular, modificações no fluxo sanguíneo miocárdico podem ser avaliadas (BELTRAME *et al.* 2009). A reserva de fluxo coronariano é conceituada como a taxa do fluxo coronariano máximo durante a hiperemia máxima coronariana, após um estímulo provocativo (adenosina, exercício ou outros) dividido pelo fluxo coronariano em repouso. A reserva de fluxo coronariano é um efeito dependente e independente do endotélio, sendo que quando a reserva de fluxo é menor que 2.0 é considerada anormal (CAMICI & CREA, 2007). Para análise apenas da função microvascular endotélio-dependente, a reserva de fluxo coronariano pode ser documentada após a infusão de concentrações crescentes de vasodilatadores endotélio-dependentes (comumente acetilcolina).

Métodos não-invasivos de avaliação da microvasculatura miocárdica incluem tomografia por emissão de pósitron, imagens de perfusão miocárdica, ressonância magnética e técnicas ecocardiográficas (FLAMMER *et al.*, 2012).

1.4.2 Vasodilatação fluxo-mediada da Artéria Braquial

Descrita inicialmente por Celemajer e cols. (CELEMAJER *et al.*; 1992), devido primordialmente à vantagem da não-invasividade, a avaliação da vasodilatação da artéria braquial mediada por um aumento do fluxo sanguíneo arterial se tornou progressivamente nos últimos anos a técnica de avaliação da função endotelial mais

utilizada. É possível, adicionalmente, utilizar tal técnica para o estudo da vasodilatação independente do endotélio, utilizando estímulos farmacológicos com a administração de nitroglicerina sublingual.

Em 2002, foram lançadas as diretrizes para avaliação dessa técnica na artéria braquial e/ou radial (CORRETTI *et al.*, 2002). Estas mesmas diretrizes também são utilizadas em outras técnicas não invasivas. De modo sucinto, no preparo do paciente, este é acomodado em ambiente silencioso com temperatura controlada; devido à interferência de diversos fatores com a hiperemia reativa são orientados a manter jejum por 8 a 12 horas, não se exercitarem e não consumirem derivados com cafeína ou vitamina C de 4 a 6 horas antes do estudo. As mulheres devem informar seu ciclo menstrual. Com um aparelho ultra-sonográfico vascular com software adequado, uma medida do diâmetro da artéria braquial ou radial é estimada no plano longitudinal.

Para a criação do estímulo de fluxo, um esfigmomanômetro comum é colocado na fossa ante-cubital ou no antebraço e inflado com 50 mmHg acima da pressão arterial sistólica por um período de tempo determinado sendo que acima de 5 minutos não ocorre vasodilatação adicional significativa (LEESON *et al.*, 1997). Uma medida do diâmetro da artéria estudada é obtida e comparada com a medida basal registrada antes do estímulo vasodilatador. A figura 2 ilustra esta técnica de avaliação.

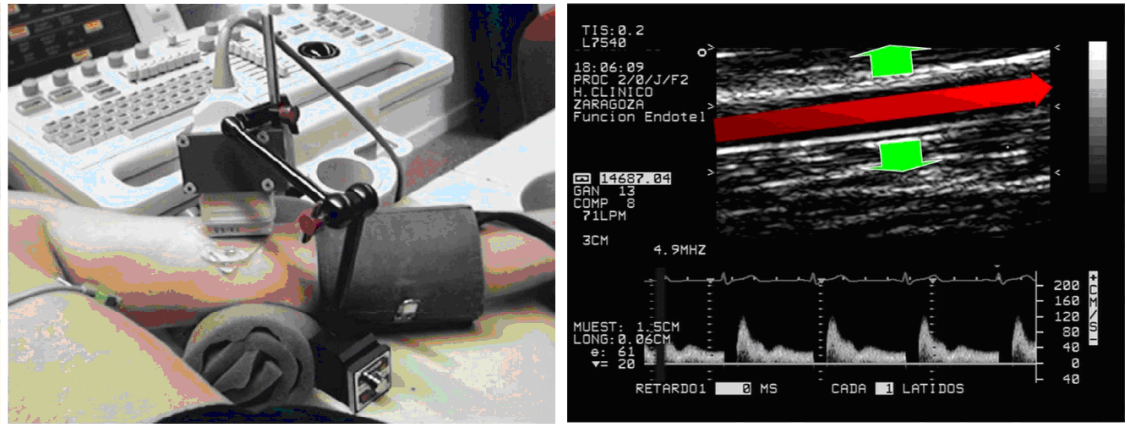


Figura 2: Técnica da Vasodilatação fluxo-mediada da Artéria Braquial, utilizando Ultra-sonografia (adaptado de ARREBOLA-MORENO, 2012)

Embora o princípio sobre o qual a técnica se baseia pode ser considerado simples, fatores como o custo da aparelhagem e a padronização da técnica dificultam a disseminação do método em maior escala (FLAMMER *et al.*, 2012). Contudo um dos maiores méritos do método é sua boa correlação com a função endotelial da circulação coronariana (ANDERSON *et al.*, 1995).

Recentemente, alguns novos aspectos desta técnica têm emergido e estão sob investigação. Embora as medidas de dilatação fluxo-mediada avaliem a função vascular das artérias de condutância, o estímulo (hiperemia reativa e o estresse de cisalhamento) pode ser uma importante estimativa da função microvascular periférica devido ao fato da hiperemia reativa ser altamente dependente da resistência arterial máxima do antebraço (MITCHELL *et al.*, 2004; MITCHELL *et al.*, 2005). Notavelmente, tanto o estresse de cisalhamento induzido pela hiperemia reativa quanto as mudanças na velocidade de fluxo mostraram correlação mais forte com a presença de fatores de risco cardiovasculares que a dilatação fluxo-mediada (PHILPOTT *et al.*, 2009) e predisseram desfechos cardiovasculares (HUANG *et al.*, 2007).

1.4.3 Pletismografia da Circulação do Antebraço

É possível ainda avaliar a função endotelial, observando alterações volumétricas periféricas (“*Pletysmos*” = variação de volume). A pletismografia da circulação do antebraço é um método, embora limitado pela sua natureza invasiva, vantajoso em alguns aspectos. Consiste na mensuração de alterações do fluxo sanguíneo venoso (pletismografia venosa) em ambos antebraços antes e após infusão de substâncias vasoativas na artéria braquial (LINDER et al; 1990). A principal vantagem diz respeito à possibilidade de infusão de moléculas vasoativas, hormônios ou drogas (acetilcolina ou nitroprussiato sendo os mais utilizados) quantificando desta forma a vasodilatação endotélio-dependente ou independente de uma maneira dose-dependente. Nas dosagens utilizadas, ocorrem efeitos sistêmicos desprezíveis, podendo-se utilizar o membro contra-lateral como controle. Os resultados são expressos como taxa de modificação em ambos os membros e são comprovadamente reprodutíveis (PETRIE *et al.*, 1998).

Achados de resposta vasodilatadora em humanos utilizando este método ajudaram a corroborar o papel do NO na resposta endotélio-dependente, porém outros mediadores como o fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EHDF) podem mediar os efeitos (FLAMMER *et al.*, 2012). Esta técnica se mostra adequada para resposta a diversos estímulos em um único paciente, porém devido a fatores como variações de tamanho de antebraços, tamanho de artérias, diferenças pressóricas iniciais, entre outros, o valor do método em grandes séries de pacientes se mostrou limitado (FLAMMER *et al.*, 2012).

1.4.4 Tonometria de Pulso Arterial

Caracterizado também como método pletismográfico, a Tonometria de Pulso Arterial (PAT) vem ganhando recentemente atenção dos pesquisadores e clínicos da área.

A aparelhagem para tal, que possui o maior número de estudos na literatura acerca, é o pletismógrafo de dedo ENDO-PAT (Itamar Medical). Neste, registros batimento-a-batimento da amplitude de curva de pulso arterial são capturados com transdutores pneumáticos. Com o dispositivo, uma contra-pressão de 70 mmHg no dedo é aplicada para evitar a distensão venosa, desta maneira inibindo o enchimento venoso e as respostas veno-arteriolas reflexas (KUVIN *et al.*, 2003). O princípio se baseia no aumento das mudanças da coluna de pulso arterial gerado pelo aumento de volume arterial sanguíneo local e desta maneira aumentando o sinal captado.

De modo similar à avaliação da vasodilatação fluxo-mediada, um esfigmomanômetro é inflado no braço, acima da pressão sistólica, e desinsuflado após 5 minutos. A principal vantagem do sistema é que o membro contra-lateral serve como controle interno gerando um índice matematicamente corrigido pelos dois membros.



Figura 3: Dispositivo ENDO-PAT para avaliação da Tonometria de Pulso Arterial (adaptado de ARREBOLA-MORENO, 2012)

O índice corrigido do PAT vem sendo validado em diversos contextos. Foi demonstrada a correlação da diminuição do índice com a função microvascular miocárdica em pacientes com aterosclerose precoce (BONETTI *et al.*, 2004), moderada correlação com a vasodilatação fluxo mediada da artéria braquial (DHINDSAA *et al.*, 2008; KUVIN *et al.*, 2003) e também foi demonstrado que o índice é preditor de desfechos cardiovasculares tardios (RUBINSSTEIN, *et al.*, 2010). Soma-se a isso o fato que, em dois grandes estudos transversais (acima de 1.900 e 5.000 pacientes respectivamente), a disfunção microvascular digital foi associada com fatores de risco cardiovasculares tradicionais e metabólicos. Entretanto, não se correlacionou ou apenas moderadamente com a vasodilatação fluxo-mediada da artéria braquial, conforme achados prévios, sugerindo que os métodos medem diferentes aspectos da biologia vascular (HAMBURG *et al.*, 2008; SCHNABEL *et al.*, 2011).

1.4.5 A Oximetria de Pulso e a análise da Curva Fotopletismográfica

A oximetria de pulso é uma técnica fotoelétrica de monitorização clínica de uso corriqueiro em ambientes hospitalares, principalmente nos setores de trauma, cirúrgicos e cuidados intensivos. Seu princípio teórico se baseia na emissão de dois diferentes comprimentos de onda (660 e 940 nm) através do leito cutâneo vascular do dedo ou lobo da orelha. Através das diferentes capacidades absorptivas da hemoglobina e hemoglobina oxigenada é possível o cálculo da saturação de oxigênio (LIMA & BAKKER, 2005).

Também, através desse princípio, é possível estimar a variação de volume sanguíneo periférico através da variação do sinal luminoso e a construção de uma curva fotopletismográfica (BENDJELID, 2008).

Um estudo de correlação recente comparou a análise da curva pletismográfica *versus* os achados de vasodilatação fluxo-mediada de artéria braquial, ambos após hiperemia reativa. Utilizando tal método, na avaliação de 83 pacientes normais e com diversos fatores de risco cardiovascular, foi observado que, após a hiperemia reativa, os dados originados da curva pletismográfica da oximetria apresentaram comportamento similar aos resultados obtidos pelos estudos com doppler de artéria braquial sugerindo que ocorre uma correlação significativa (ZAHEDI *et al.*, 2008).

A análise da curva pletismográfica também foi utilizada para a avaliação da função endotelial em pacientes portadores de síndrome de Cushing, uma síndrome endócrina ligada ao hipercortisolismo e conhecidamente associada a morbi-mortalidade cardiovascular elevada devido a associação com fatores de risco múltiplos. Tal estudo demonstrou resultados robustos de redução da resposta à hiperemia reativa em pacientes portadores da síndrome em comparação aos controles pareados (CHANDRAN *et al.*; 2011).

Apesar dos achados atrativos, algumas limitações do método são salientáveis. Por exemplo, a existência de ainda poucos estudos com o método limitarem conclusões acerca das validades interna e externa. Ainda, apesar da relativa simplicidade na obtenção dos dados, nem todos os aparelhos de oximetria com curva pletismográfica possuem software e dispositivos adequados aos cálculos de modo acurado e reprodutível, inerentes à exigência científica (SHELLEY, 2007).

1.5 O Índice de Perfusão derivado da Oximetria de Pulso

A perfusão periférica é um parâmetro fisiológico que se relaciona diretamente ao fluxo sanguíneo local, cuja regulação envolve artérias de resistência. As artérias de resistência são os principais vasos sanguíneos na manutenção da pressão arterial sistêmica (BERNE *et al.*, 2004). Uma forma de avaliar a perfusão periférica e indiretamente a atividade vascular das artérias de resistência, de forma não invasiva, é a utilização do índice de perfusão periférica.

O índice de perfusão periférica (IPP) é outro dado derivado do sinal pletismográfico fotoelétrico da oximetria de pulso. É obtido a partir do cálculo da taxa de absorção luminosa entre componente pulsátil (sangue arterial pulsátil) e o componente não-pulsátil (sangue venoso, capilar, outros tecidos e ossos). Alterações na perfusão periférica se acompanham de variações no componente pulsátil e não no componente não-pulsátil, desta maneira variando a taxa (IPP) (LIMA & BAKKER, 2005).

Estudos recentes demonstraram que o IPP se mostrou um parâmetro sensível à responsividade adrenérgica periférica. Isto se evidenciou devido ao IPP ter se mostrado um indicador eficaz para detecção periférica dos efeitos da injeção intravascular de adrenalina em pacientes anestesiados (MOWAFI *et al.*, 2009), de uma simpatectomia bem sucedida. (KLODDEL *et al.*, 2005) e de resposta orgânica à hipovolemia central (LIMA *et al.*; 2011). Outros estudos em neonatos, sugeriram uma boa correlação do IPP com o fluxo sanguíneo na circulação sistêmica, ao avaliar fluxo na veia cava superior (TAKAHASHI *et al.*, 2010) e fluxo arterial na panturrilha (ZARAMELLA *et al.*, 2005).

Em relação á responsividade microvascular à hiperemia reativa, Lima e Bakker (2004) demonstraram que o IPP pode ser usado para avaliar tal fenômeno em pacientes críticos.

Entretanto nenhum estudo utilizando o IPP derivado da oximetria de pulso como método avaliador da função endotelial em pacientes com doenças ateroscleróticas foi encontrado na literatura até o momento.

2. OBJETIVOS

2.1 Geral

Caracterizar e estimar o potencial do índice de perfusão periférica derivado da oximetria de pulso como método de avaliação da função endotelial de seres humanos portadores de aterosclerose

2.2 Específico

Caracterizar os efeitos de um estímulo vasodilatador endotélio-dependente, a hiperemia reativa, sobre o índice de perfusão periférica derivado da oximetria de pulso, em pacientes que não possuem fatores de risco cardiovascular e comparar com os efeitos em pacientes com doença aterosclerótica estabelecida e presença de diversos fatores de risco cardiovascular, através de uma curva tempo-resposta.

3. MATERIAIS E MÉTODO

Todos os participantes do estudo assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido e a investigação foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (registro: 362ext039/2010-11), estando assim consonantes com as normas éticas nacionais e internacionais de pesquisas com seres humanos.

Os pacientes foram selecionados em Unidades Básicas de Saúde dos municípios de Pinhais, Colombo e Quatro Barras, situados na região metropolitana de Curitiba, Estado do Paraná. Em conformidade com dados da literatura, o número de pacientes necessário e estimado para esse tipo de avaliação, seria em torno de 14 a 30 pacientes por grupo (LIMA & BAKKER, 2004; NOHRIA *et al.*; 2006; ZAHEDI *et al.*; 2008).

Consideraram-se, nesse estudo, fatores de risco cardiovascular:

- 1) Tabagismo: hábito de fumar ao menos 1 cigarro ao dia por no mínimo 1 ano.
- 2) Hipertensão Arterial Sistêmica: PA > 140 X 90 mmHg ou em tratamento anti-hipertensivo medicamentoso
- 3) Diabetes Mellitus: 2 glicemias de jejum igual ou acima de 126 mg/dl; ou glicemia ao acaso acima de 200 mg/dl com sintomas da doença; ou TTGO acima de 200 mg/dl. Ainda foram considerados os pacientes com glicemias normais, porém em tratamento medicamentoso para o diabetes mellitus
- 4) Dislipidemia: Triglicérides > 150 mg/dl e/ou Colesterol total > 200 mg/dl e/ou LDL-colesterol > 160 mg/dl e/ou HDL-colesterol < 40 mg/dl e/ou pacientes em tratamento hipolipemiante medicamentoso.
- 5) Obesidade: Indivíduos com IMC > 30 kg/m²

Considerou-se nesse estudo doença aterosclerótica estabelecida: angina estável, infarto agudo do miocárdio prévio, doença aterosclerótica carotídea, aórtica ou periférica e doença cerebrovascular isquêmica prévia.

Todos os pacientes tinham suas doenças ateroscleróticas confirmadas por exames complementares e/ou relatório de médico especialista assistente. Os exames confirmatórios foram: laudos de cineangiocoronariografia, tomografia de crânio, ecodoppler de carótidas, vertebrais ou de membros inferiores, ecografia ou tomografia de abdome.

Foram excluídos do estudo pacientes com doença renal dialítica, neoplasias, doenças inflamatórias agudas e crônicas outras que não aterosclerose.

Avaliação Clínica e Laboratorial

Todos os pacientes tiveram uma avaliação clínica abrangente, com ênfase no sistema cardiovascular. Foram mensurados o peso corporal e altura para cálculo do índice de massa corporal (IMC) além da circunferência abdominal e pressão arterial sistêmica dos pacientes, seguindo as Diretrizes Brasileiras de Hipertensão (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA *et al.*, 2010).

Foram coletadas, na semana do experimento, amostra sanguínea para avaliação de exames laboratoriais, a saber: glicemia de jejum, colesterol total, HDL, LDL e triglicerídeos. Para indivíduos tabagistas foi mensurada a carga tabágica.

O Índice de Perfusão periférica (IPP) para a avaliação da função endotelial

Para análise do IPP, foi utilizado um oxímetro de pulso portátil (oxímetro de dedo PM100C, New Tech, U.S.A), ilustrado na figura 4. Assim como diversas marcas de oxímetro presentes no mercado, possui tamanho pequeno, pesa em torno de 60g e além do IPP provê dados como saturação arterial de oxigênio, frequência de pulso e curva pletismográfica. Todos os testes foram realizados pelo mesmo investigador.



Figura 4: Oxímetro portátil de dedo utilizado no estudo.

Desde que inúmeros fatores poderiam afetar a reatividade vascular, os indivíduos da pesquisa se submeteram a um período de jejum entre 8 a 12 horas antes dos testes e foram avaliados numa sala silenciosa com temperatura controlada. Foram avisados para não se exercitarem, não ingerirem substâncias como cafeína, vitamina C ou fumarem ao menos 4 a 6 horas antes do estudo. Além disso, as mulheres informaram a fase menstrual, desde que alterações hormonais podem alterar a reatividade vascular (CORRETTI *et al.*, 2002). As medicações com efeitos vasoativos (anti-hipertensivos) foram retiradas de 12 a 24 horas antes do estudo, tempo de retirada compatível com achados prévios da literatura (FLAMMER *et al.*, 2012). Especificamente em relação aos nitratos, o tempo de retirada foi 24 horas.

Nesta avaliação os pacientes foram acomodados, sentados, por aproximadamente 30 minutos. O oxímetro de pulso foi colocado no índice da mão

direita, que estava posicionada á altura do coração, e o IPP foi mensurado após estabilização do sinal, por um período de 3 minutos (valor basal). Posteriormente, o manguito de um esfigmomanômetro foi insuflado ao redor do braço homolateral, de 30 a 50 mmHg acima da pressão sistólica de forma a ocluir o fluxo arterial, por um período de 5 minutos (LEESON *et al.*, 1997; CORRETTI *et al.*, 2002; LIMA & BAKKER, 2004; FLAMMER *et al.*, 2012)

A partir da desinsuflação do manguito, desenvolveu-se a hiperemia reativa, o estímulo hemodinâmico para a avaliação endotelial, e assim o valor do IPP foi avaliado e registrado a cada 15 segundos por um período de 5 minutos para construção de uma curva de variação do IPP (Δ IPP) em função do tempo. A variação do IPP foi calculada, em cada tempo aferido, através da seguinte fórmula:

$$\Delta \text{ IPP: IPP tempo} - \text{IPP basal} / \text{IPP basal} \times 100$$

Posteriormente, as curvas tempo-resposta do IPP foram comparadas entre os grupos estudados.

Na sequência, foi aferida a média de variação do IPP entre 90 e 120 segundos após a desinsuflação do manguito (Δ IPP₉₀₋₁₂₀). Este intervalo de tempo foi escolhido devido a achados recentes que mostram que este período parece possuir a maior correlação entre fatores de risco cardiovascular e disfunção endotelial (HAMBURG *et al.*, 2008). Acrescenta-se ainda o fato desse intervalo fazer parte do período onde ocorre a maior contribuição do óxido nítrico no efeito vasodilatador da hiperemia reativa (NOHRIA *et al.*, 2006). Os Δ IPP₉₀₋₁₂₀ foram comparados entre os grupos.

A frequência cardíaca também foi aferida antes e após a hiperemia reativa de modo a avaliar uma possível contribuição desse parâmetro sobre a perfusão periférica.

Análise Estatística

Para avaliação da normalidade da amostra foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk. Os valores foram expressos como a média \pm desvio padrão para amostras paramétricas enquanto que para amostras não-paramétricas foi utilizada a mediana e amplitude interquartil. A variável categórica (gênero) foi expressa utilizando proporções.

Para avaliar a significância das diferenças entre os grupos foi utilizado o teste t de Student para amostras paramétricas enquanto que o teste U de Mann-Whitney foi utilizado em amostras não-paramétricas. Na variável categórica foi utilizado o teste do Qui-quadrado. O nível de significância utilizado em todas as análises foi de $p < 0,05$. Em todos estes procedimentos foi utilizado o programa estatístico GraphPad Prism versão 3.02.

4. RESULTADOS

A tabela 1 mostra as principais características demográficas, laboratoriais e clínicas dos pacientes estudados.

Foram selecionados para o estudo 18 pacientes controle (sem fatores de risco cardiovascular conhecidos) e 24 pacientes com fatores de risco cardiovascular e doenças ateroscleróticas diagnosticadas.

Como pode ser observado, não ocorreram diferenças estatisticamente significativas em relação à idade e pressão arterial diastólica. Contudo ocorreram maiores valores de pressão arterial sistólica, menores frequências cardíacas e maiores parâmetros de obesidade central no grupo aterosclerose quando comparado ao controle.

Ocorreu também maior proporção de mulheres no grupo controle em comparação ao grupo aterosclerose; porém tal proporção não alcançou diferença estatisticamente significativa. Todas as mulheres que participaram do estudo se encontravam no climatério.

Em relação aos parâmetros metabólicos, ocorreram maiores valores para os triglicerídeos e não ocorreram diferenças em relação ao colesterol total no grupo aterosclerose comparado ao controle. Embora tenham sido observadas tendências para diferenças para o HDL, LDL e glicemia de jejum entre os grupos, estas não foram estatisticamente significativas. Todos os pacientes estavam sob terapêutica hipolipemiante e quando diabéticos, com terapêutica hipoglicemiante, otimizadas.

Embora os valores basais do IPP demonstrassem uma tendência para a elevação no grupo aterosclerose, não houve significância estatística entre eles. Ressalta-se ainda que, não houve diferença significativa na frequência cardíaca antes e após o teste com o IPP, tanto no grupo controle quanto no grupo aterosclerose.

Tabela 1: Características demográficas, metabólicas, hemodinâmicas e valores do Índice de Perfusão Periférica (IPP) de pacientes controles e com aterosclerose. Os dados estão expressos em média \pm desvio-padrão para dados paramétricos e para dados não-paramétricos (IPP basal), em mediana e amplitude interquartil (parênteses). IMC- índice de massa corporal; PAS- pressão arterial sistólica; PAD- pressão arterial diastólica; FC- frequência cardíaca. * Pacientes tratados.

	Controle	Aterosclerose	P
n	18	24	---
Idade (anos)	59 ± 10	61 ± 8	0,48
Gênero (M/F)	8/10	14/10	0,37
IMC	24± 3	28± 4	0,007
Circunferência abdominal (cm)	87± 7	97± 12	<0,001
Dislipidemia (%)	0	20/24 *	---
Colesterol Total (mg/dl)	171± 27	163± 41	0,47
Colesterol LDL (mg/dl)	103± 28	84± 35	0,07
Colesterol HDL (mg/dl)	49± 8	44± 11	0,10
Triglicerídeos (mg/dl)	99± 39	161± 87	0,006
Diabetes Mellitus	0	6/24 *	---
Glicemia jejum (mg/dl)	86± 7	101± 34	0,08
Hipertensão Arterial	0	20/24 *	---
PAS (mmHg)	112± 11	125± 18	0,012
PAD (mmHg)	72± 09	75± 13	0,42
FC antes da insuflação (bpm)	71± 8	63± 2	<0,001
FC após desinsuflação (bpm)	70± 8	62± 2	<0,001
Tabagismo	0	9/24	---
Carga tabágica (maços-ano)	0	28	---
IPP basal (%)	2,6 (2,4 – 8,6)	7,2 (3,6 - 9,8)	0,11

No grupo aterosclerose 13 pacientes possuíam coronariopatia isquêmica (54%), 07 doença cerebrovascular (29%), 05 Ateromatose de Aorta (21%) 04 Ateromatose Carotídea (16%) e 01 possuía doença Arterial Periférica de membros inferiores (4%).

Em relação às principais medicações, todos os pacientes com aterosclerose se encontravam em uso de antiagregantes plaquetários (AAS, clopidogrel) e estatinas, 11 pacientes em uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina, 07 em uso de bloqueadores do receptor de angiotensina II, 13 pacientes em uso de beta-bloqueadores, 10 em uso de bloqueadores de canais de cálcio, 12 em uso de diuréticos, 06 em uso de nitratos. Em relação aos pacientes, portadores de aterosclerose, que estavam em uso de Beta-bloqueadores, neste subgrupo ocorreram menores valores de frequência cardíaca em comparação aos pacientes que não estavam em uso de tais drogas (58 ± 2 bpm vs 67 ± 3 bpm; $p < 0,05$).

Estudos com o Índice de Perfusão periférica

A tabela 2 ilustra a variação do Índice de Perfusão Periférica (Δ IPP) após a desinsuflação do manguito do esfigmomanômetro. Como pode ser observado, ocorreu evidente diferença no aumento do IPP nos indivíduos portadores de aterosclerose em comparação aos indivíduos do grupo controle. Tais diferenças se mostraram estatisticamente significativas a partir de 45 segundos após a desinsuflação do manguito.

Tabela 2: Variação do Índice de Perfusão Periférica (Δ IPP) após a desinsuflação do manguito, no grupo controle e aterosclerose; os valores estão expressos em mediana e amplitude interquartil (parênteses); * $p < 0,05$ vs controle; ** $p < 0,01$ vs controle; *** $p < 0,001$ vs controle.

Tempo após desinsuflação (segundos)	Δ IPP (%)	
	Controle (n=18)	Aterosclerose (n=24)
0	0	0
15	04 (-35 – 56)	-12 (-42 – 25)
30	37 (05 – 93)	05 (-19 – 42)
45	51 (21 – 120)	14 (-06 – 54) *
60	73 (29 – 158)	25 (06 – 45) *
75	84 (36 – 156)	26 (-08 – 50) **
90	74 (47 – 163)	33 (09 – 59) **
105	105 (47 – 199)	36 (-03 – 54) ***
120	70 (46 – 157)	36 (14 – 49) ***
150	87 (36 – 205)	23 (13 – 54) **
180	67 (29 – 178)	30 (-08 – 61) **
210	81 (51 – 210)	21 (-07 – 43) ***
240	56 (37 – 200)	11 (01 – 51) ***
270	55 (43 – 172)	12 (-13 – 45) ***
300	52 (34 – 140)	11 (-13 – 56) **

Na figura 5 ilustra a variação do Índice de Perfusão Periférica (Δ IPP) após a desinsuflação do manguito do esfigmomanômetro, no decorrer do tempo, expresso em medianas nos grupos aterosclerose e controle

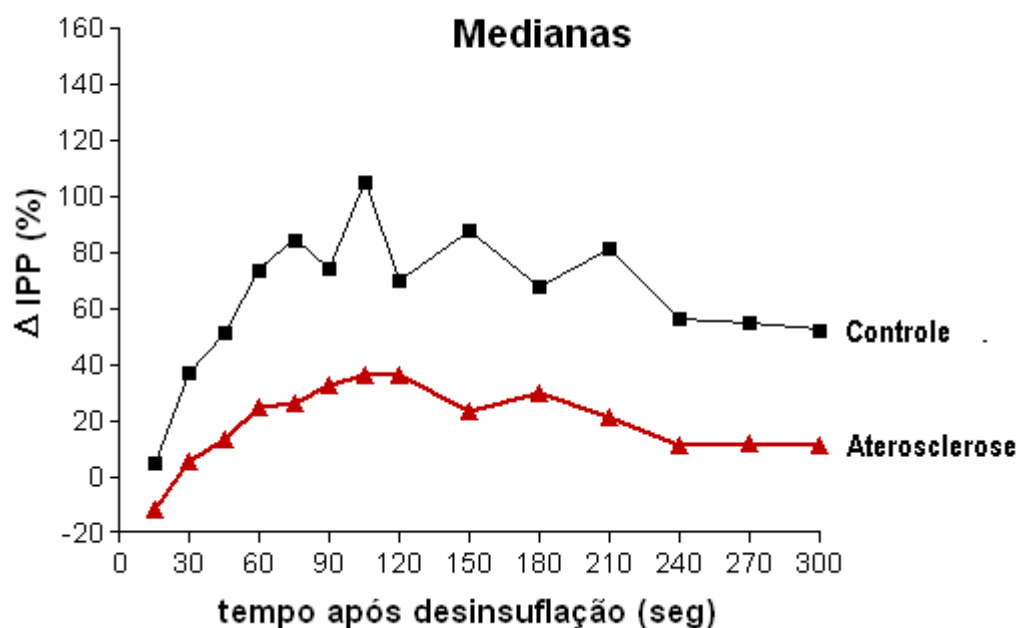


Figura 5: Variação do Índice de Perfusão Periférica (Δ IPP) após a desinsuflação do manguito, no grupo controle e aterosclerose; valores expressam as medianas em cada tempo

A figura 6 demonstra, além disso, que os valores médios mensurados no intervalo 90-120 segundos (Δ IPP₉₀₋₁₂₀) também se apresentam menores no grupo aterosclerose. Essas diferenças estatisticamente significativas também se mantiveram tanto no gênero masculino quanto no feminino, achados ilustrados na figura 7.

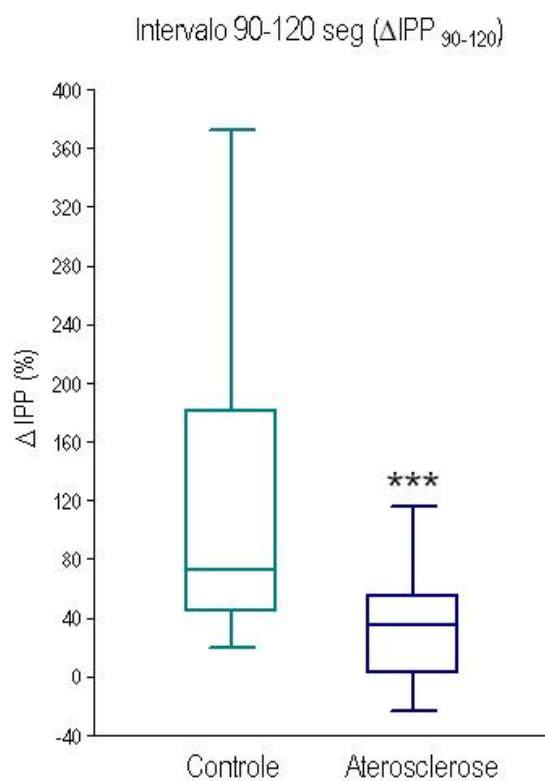


Figura 6: Gráfico tipo “box and whiskers” representando a Variação do Índice de Perfusão Periférica no intervalo 90-120 segundos ($\Delta\text{IPP}_{90-120}$) após a desinsuflação do manguito, no grupo controle e aterosclerose. O gráfico expressa mediana, amplitude interquartil, valor máximo e mínimo. *** $p < 0,001$ vs controle.

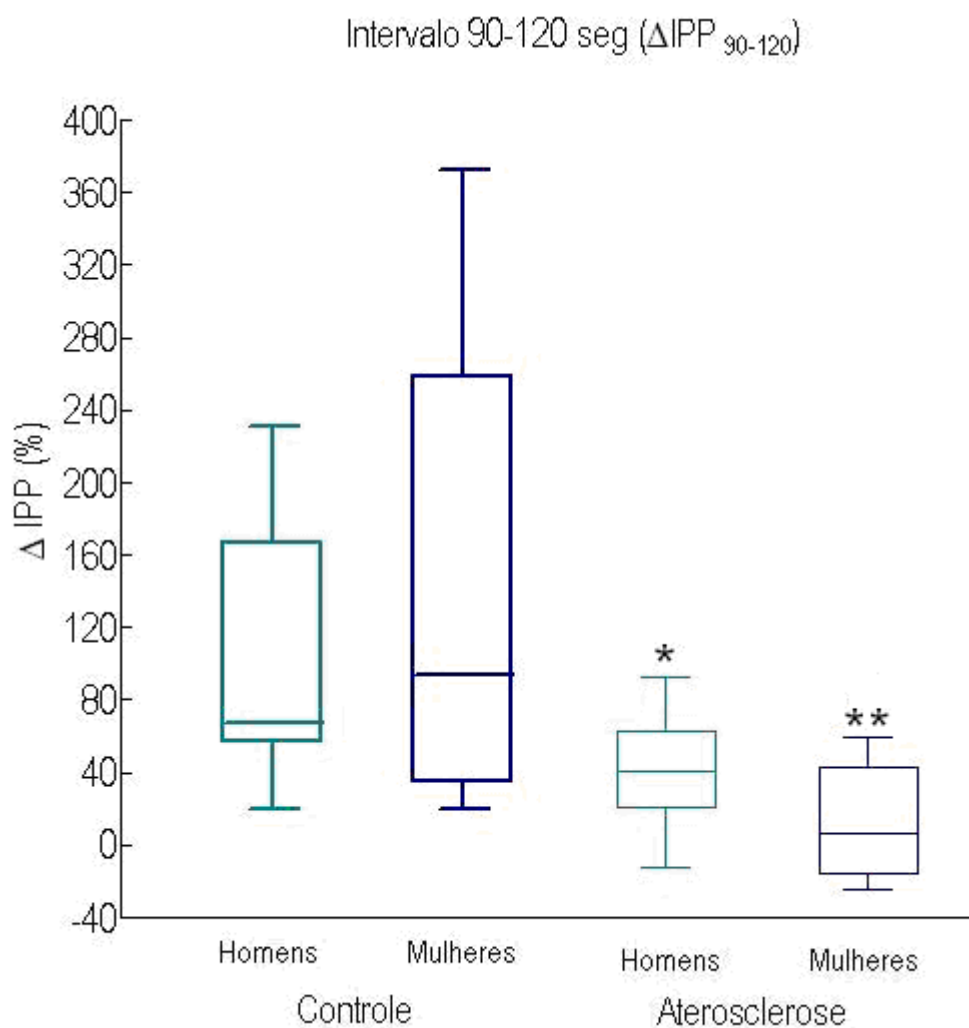


Figura 7: Gráfico tipo “box and whiskers” representando a Variação do Índice de Perfusão Periférica no intervalo 90-120 segundos (ΔIPP_{90-120}) após a desinsuflação do manguito, em homens e mulheres, no grupo controle e aterosclerose. O gráfico expressa mediana, amplitude interquartil, valor máximo e mínimo. * $p < 0,05$ vs homens (controle) ** $p < 0,01$ vs mulheres (controle).

5. DISCUSSÃO

A oximetria de pulso, através de seus dados derivados (saturação oxigênio e curva pletismográfica), se tornou um método de monitorização clínica consagrado, sendo indiscutível sua utilidade prática em ambientes de cuidados intensivos, salas de emergência e cirúrgico-anestésico. O principal achado desse estudo preliminar diz

respeito à possibilidade de uma nova utilidade clínica para a oximetria de pulso através de um novo dado – a avaliação da função endotelial utilizando o IPP.

A perfusão periférica é um parâmetro fisiológico que se relaciona diretamente ao fluxo sanguíneo local, cuja regulação envolve artérias de resistência. As artérias de resistência são os principais vasos sanguíneos na manutenção da pressão arterial sistêmica (BERNE *et al.*, 2004). Uma forma de avaliar a perfusão periférica e indiretamente a atividade vascular das artérias de resistência, de forma não invasiva, é a utilização do IPP.

O IPP é derivado do sinal pletismográfico fotoelétrico da oximetria e obtido a partir do cálculo da taxa de absorção luminosa entre componente pulsátil (sangue arterial pulsátil) e o componente não-pulsátil (sangue venoso, capilar, outros tecidos e ossos). Alterações na perfusão periférica são acompanhadas por variações no componente pulsátil e não no componente não-pulsátil, desta maneira variando a taxa (IPP) (LIMA & BAKKER, 2005).

O estresse de cisalhamento (*shear stress*) atuante no endotélio, provavelmente representa o principal estímulo fisiológico para a liberação de fatores vasoativos e para regulação do tônus vascular. Um aumento no estresse de cisalhamento pode ser induzido por uma hiperemia reativa- um aumento no fluxo sanguíneo que se segue a um curto período de isquemia de tecidos distais. O endotélio responde dinamicamente a este estímulo liberando fatores vasoativos, tendo como principal fator o NO, gerando assim vasodilatação arterial (BARAC *et al.*, 2007). Baseado nesse princípio é possível avaliar a função endotelial de seres humanos avaliando o grau de vasodilatação arterial dependente do endotélio. Devido a tal fenômeno foi mensurada a variação do IPP após uma hiperemia reativa.

Sabe-se que a disfunção endotelial tem papel importante em todas as fases da aterogênese, mostrando valor prognóstico claro, em estudos com doença bem estabelecida, com número considerável e grupos heterogêneos de pacientes (MARTIN & ANDERSON, 2009). Deste modo, foram avaliados pacientes com aterosclerose, por serem presumivelmente portadores de disfunção endotelial. Nesse estudo, os valores do IPP após a hiperemia reativa foram capazes de diferenciar, de modo significativo, o grupo de pacientes normais do grupo de pacientes com aterosclerose, de maneira evidente e inédita na literatura.

Se considerarmos que a disfunção endotelial é, ao menos parcialmente, uma desordem reversível com um tratamento adequado dos fatores de risco cardiovascular (HADI et al., 2005) e se considerarmos também que os pacientes estudados estavam sob terapêutica adequada, é possível hipotetizar que os resultados apresentados neste estudo possam ser ainda mais promissores em teste diagnóstico com pacientes não tratados.

O óxido nítrico (NO) é um radical livre, considerado um dos principais mediadores vasoativos endoteliais e responsáveis pela manutenção da propriedade vasorelaxante, anti-inflamatória, anti-oxidante, antitrombótica e pró-fibrinolítica deste tecido (BONNETTI *et al.*, 2003; DIAS *et al.*, 2011). Há concordância na atual literatura de que a reduzida biodisponibilidade do NO, causada tanto pela síntese reduzida quanto pelo aumento da degradação oxidativa, seja o mecanismo de maior relevância no processo multifatorial da disfunção endotelial e na participação das principais disfunções cardiovasculares (DIAS *et al.*, 2011). Nesse estudo, o IPP também foi capaz de diferenciar os grupos de pacientes no período em que ocorre maior contribuição do NO para os efeitos da hiperemia reativa. Acrescenta-se que, para o uso clínico, onde a praticidade se torna necessária, o uso de um dado absoluto é privilegiado em relação ao estudo de curvas. Há ainda a forte correlação encontrada desse período com os fatores

de risco cardiovascular (HAMBURG *et al.*, 2008). Pelos motivos apontados, esse estudo sugere, portanto, o uso do valor do $\Delta \text{IPP}_{90-120}$ em futuros estudos clínicos.

Em relação à comparação dos valores basais, resultados previamente descritos demonstraram não ocorrerem diferenças significativas entre pacientes com ou sem fatores de risco cardiovascular (LIMA *et al.*, 2002). Os resultados desse estudo demonstraram uma tendência de aumento do IPP em pacientes com aterosclerose estabelecida o que pode ser explicado por mecanismos compensatórios à isquemia crônica (BERNE *et al.*, 2004). Contudo não houve significância estatística nessa amostra e tais achados também poderão ser confirmados posteriormente.

Na amostra obtida nesse estudo também vale ressaltar que ocorreu maior proporção de mulheres no grupo controle em relação ao grupo aterosclerose embora de maneira não significativa estatisticamente. Isso poderia ser explicado pela conhecida tendência de menor número global de atendimentos, em unidades básicas de saúde, aos indivíduos masculinos saudáveis (atenção primária) (FIGUEIREDO, 2005). Apesar deste aspecto, os valores de IPP se mantiveram estatisticamente diferentes entre o grupo controle e aterosclerose, mesmo quando foram analisados em separado, em homens e mulheres. Ressalta-se também que no grupo de pacientes portadores de aterosclerose, estes apresentaram menores frequências cardíacas, provavelmente devido a efeito residual dos beta-bloqueadores, conforme pode ser observado quando foram comparados o subgrupo que usava em relação o subgrupo que não utilizava os beta-bloqueadores.

Entretanto, achados da literatura sugerem fortemente que o tempo de retirada da droga adotado neste estudo provavelmente foi suficiente para que não ocorresse influência nos resultados além do mecanismo de ação próprio do *shear stress* sugerir

não ser afetado significativamente no desencadeamento da vasodilatação fluxo-mediada (KELM, 2002; LEKAKIS *et al.*, 2005; FLAMMER *et al.*, 2012)

Entretanto este estudo possui limitações. A primeira delas ocorre pelo desenho transversal do estudo, limitando essa pesquisa apenas na geração de hipóteses. Também foi realizada uma única medida para cada paciente, o que restringe as conclusões acerca da reprodutibilidade intra-individual do método.

A principal limitação delas, no entanto, diz respeito a não-correlação com um método validado para a avaliação da função endotelial. Os métodos mais precisos existentes são os métodos invasivos- como a resposta vasodilatadora coronariana à acetilcolina e nitroprussiato, por exemplo (BARAC *et al.*, 2007; FLAMMER *et al.*, 2012). Devido às limitações inerentes à natureza do exame (riscos de complicações pela invasividade, impossibilidade de repetição frequente, além de restrição a certos contextos clínicos) foram desenvolvidas técnicas não invasivas- a exemplo da dilatação da artéria braquial fluxo-mediada. Utilizando este método, resultados recentes sugerem que ocorra uma correlação significativa (ZAHEDI *et al.*, 2008). Em uma avaliação de 83 pacientes normais e com diversos fatores de risco cardiovascular, foi observado que, após a hiperemia reativa, os dados originados da curva pletismográfica da oximetria apresentaram comportamento similar aos resultados obtidos pelos estudos com dopler de artéria braquia (ZAHEDI *et al.*, 2008). É conceitual que o mesmo sinal pulsátil utilizado no cálculo do IPP também origina a curva pletismográfica da oximetria de pulso (REISNER *et al.*, 2008). A vantagem do IPP perante à curva pletismográfica estaria na praticidade e rapidez de cálculo em um ambiente ambulatorial. Além disso, pode ser citado o fato de que nem todos aparelhos com curva pletimográfica possuem software e dispositivos adequados para cálculos de modo acurado e reprodutível,

inerentes à exigência científica (SHELLEY, 2007). Todavia outros estudos são necessários para confirmar tais afirmações.

Por fim vale ressaltar a vantagem do método avaliado nesse estudo, em termos de custos, em comparação aos métodos mais comumente utilizados na avaliação da função endotelial. Como exemplo, enquanto o modelo de oxímetro aqui utilizado custa entre 200 e 400 reais, tanto o aparelho de ultra-sonografia quanto a tonometria de pulso arterial, têm custos acima de 20 mil reais na atualidade.

6. CONCLUSÃO

Em conclusão, dada a importância da disfunção endotelial para o desenvolvimento e progressão das doenças ateroscleróticas, a busca por métodos de avaliação clinicamente úteis, com boa acurácia, não-invasividade e de fácil manejo há anos vem sendo estimulada (BONETTI *et al.*, 2003). Os resultados do IPP obtidos na avaliação de pacientes ateroscleróticos e aqui caracterizados, associados ao baixo custo da aparelhagem, tornam este método atraente para futuros ensaios e possível melhoria na prevenção e tratamento de tais doenças.

7. PERSPECTIVAS

Após os resultados animadores apresentados, pretendem-se novos testes de validação, com subgrupos específicos de aterosclerose (coronariopatia isquêmica, doença aterosclerótica cerebrovascular, ateromatose carotídea), utilizando como comparação o teste padrão-ouro (arteriografia) e o Doppler de artéria braquial.

Após tais testes, estudos com desfechos de morbi-mortalidade também poderiam ser realizados e assim o papel do IPP na cuidados cardiovasculares seria estabelecido num futuro próximo

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Al SUWAIDI, J.; HAMASAKI, S.; HIGANO, S.T.; NISHIMURA, R.A.; HOLMES, D.R.; LERMAN, A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. **Circulation**, 101:948-54, 2000.

ABDU, T.A.; ELHADD, T.; PFEIFER, M.; CLAYTON, R.N. Endothelial dysfunction in endocrine disease. **Trends in Endocrinology and Metabolism**, 12 (6) 257-265, 2001.

ANDERSON, T.J.; UEHATA, A.; GERHARD, M.D.; MEREDITH, I.T.; KNAB, S.; DELAGRAGE, D.; LIEBERMAN, E.H.; GANZ, P.; CREAGER, M.A.; YEUNG, A.C.; SELWYN, A.P. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulation. **Journal of American College of Cardiology**. 26:1235-1241; 1995

ARREBOLA-MORENO, A.L.; LACLAUSTRA, M.; KASKI, J.C. Noninvasive Assessment of Endothelial Function in Clinical Practice. **Revista Española de Cardiología**, 65: 80-90, 2012.

ASSELBERGS, F.W.; MONNINK, S.H.; JESSURUN, G.A.; VAN BOVEN, A.J.; VEEGER, N.J.; ZILJTRA, F.; VAN GILST, W.H.; TIO, R.A. Assessing the prognostic value of coronary endothelial function in patients referred for a first coronary angiogram. **The American Journal of Cardiology**, 94:1063-7, 2004.

BARAC, A.; CAMPIA, U.; PANZA, J.A. Methods for evaluating endothelial function in humans. **Hypertension**, 49: 748-760, 2007.

BAYKAN, M.; EREM, C.; GEDIKLI, O.; HACIHASANOGU, A.; ERDOGAN, T.; KOCAK, M.; DURMUS, I.; KROKMAZ, L. CELIK, S. **Endocrine**, 31 (3) 300-304, 2007.

BELTRAME, J.F.; CREA, F.; CAMICI, P. Advances in coronary microvascular dysfunction. **Heart, Lung and Circulation**, 18: 19-27, 2009

BENDJELID, K. The pulse oximetry plethysmographic curve revisited. **Current Opinion in Critical Care**, 14:348-353, 2008

BERNE, R.M.; LEVY, M.N.; KOEPPEN, B.M.; STANTON, B.A. **Physiology**. 5^a Ed. Elsevier, Rio de Janeiro, 2004.

BONETTI, P.O.; LERMAN, L.O.; LERMAN, A. Endothelial dysfunction- a marker of atherosclerotic risk. **Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology**, 23: 168-175, 2003

BONETTI, P.O.; PUMPER, G.M.; HIGANO, S.T.; HOLMES, D.R. Jr; KUVIN, J.T.; LERMAN, A. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. **Journal of American College of Cardiology**, 44: 2137- 2141, 2004

CAMICI, P.G.; CREA, F. Coronary microvascular dysfunction. **New England Journal of Medicine**, 356: 830-840, 2007.

CELEMAJER, D.S.; SORENSEN, K.E.; GOOCH, V.M.; SPIEGELHALTER, D.J.; MILLER, O.I.; SULLIVAN, I.D.; LLOYD, J.K.; DEANFIELD, J.E. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. **The Lancet**. 340, 1111-1115, 1992

CHANDRAN, D.S.; JARYAL, A.K.; JYOSTNA, V.P.; DEEPAK, K.K. Impaired endothelium mediated vascular reactivity in endogenous Cushing 's Syndrome. **Endocrine Journal**. 58: 789- 799, 2011.

CORRETTI, M.C.; ANDERSON, T.J.; BENJAMIN, E.J.; CELERMAJER, D.; CHARBONNEAU, F.; CREAGER, M.A.; DEANFIELD, J.; DREXLER, H.; GERHARD-HERMAN, M.; HERRINGTON, D.; VALLANCE, P.; VITA, J.; VOGEL, R. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated

vasodilation of the braquial artery. **Journal of American College of Cardiology**, 39: 257-265, 2002.

DIAS, R.G.; NEGRÃO, C.E.; KRIEGER, M.H. Óxido Nítrico e sistema cardiovascular: ativação celular, reatividade vascular e variante genética. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 96(1): 68-75, 2011.

DHINDSAA, M.; SOMMERLADA, S.M.; DeVANA, A.E.; BARNESA, J.N.; SUGAWARAA, J.; LEYB, O.; TANAKA, H. Inter-relationships among noninvasive measures of postischemic macro- and micro-vascular reactivity. **Journal of Applied Physiology**, 105: 398-399, 2008.

DONG, L.; KERWIN, W.S.; FERGUSON, M.S.; LI, R.; WANG, J.; CHEN, H.; CANTON, G.; HATSUKAMI, T.S.; YUAN, C. Cardiovascular magnetic resonance in carotid atherosclerotic disease. **Journal of Cardiovascular Magnetic Ressonance**, 11: 53, 2009.

FIGUEIREDO, W. Assistance to the men health: a challenge for the services of primary attention. **Ciência & Saúde Coletiva**, 10, 105-109, 2005.

FLAMMER, A.J.; ANDERSON, T; CELEMAJER, D.S.; CREAGER, M.A.; DEANFIELD, J.; GANZ, P.; HAMBURG, .M.; LUSCHER, T.F.; SHECHTER, M.; TADDEI, S.; VITA, J.A.; LERMAN, A. The assessment of Endothelial Function- From Research into clinical practice. **Circulation**, 126: 753-767, 2012

HADI, H.A.R.; CARR, C.S.; SUWAIDI, J.A. Endothelial dysfunction: Cardiovascular risk factors, therapy and outcome. **Vascular Health and Risk Management**, (3) 183-198, 2005

HAMBURG, N.M., KEYES, M.J., LARSON, M.G., VASAN, R.S., SCHNABEL, R., PRYDE, M.M., MITCHELL, G.F., SHEFFY, J., VITA, J.A., BENJAMIN, E.J. Cross-sectional relations of digital vascular function to Cardiovascular Risk Factors in the Framingham Heart Study. **Circulation**, 117: 2467-2474, 2008.

HIRASE, T.; NODE, K. Endothelial dysfunction as a cellular mechanism for vascular failure. **American Journal of Physiology- Heart and Circulatory Physiology**, 302: H499-H505, 2012

HUANG, A.L.; SILVER, A.E.; SHVENKE, E.; SCHOPFER, D.W.; JAHANGIR, E.; TITAS, M.A.; SHPILMAN, A.; MENZOIAN, J.O.; WATKINS, M.T.; RAFFETTO, J.D.; GIBBONS, G.; WOODSON, J.; SHAW, P.M.; DHADLY, M., EBERHARDT, R.T.; KEANEY, J.F. Jr; GOKCE, N.; VITA, J.A. Predictive value of reactive hyperemia for cardiovascular events in patients with peripheral arterial disease undergoing vascular surgery. **Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology**. 27: 2113–2119, 2007

KASPER, D.L.; BRAUNWALD, E; FAUCI, A.S.; HAUSER, S,L; LONGO, D.L.; JAMESON, J.L.; LOSCALZO, J. **Harrison's principles of Internal Medicine** (17th ed.). New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2008.

KELM, M. Flow-mediated dilatation in human circulation:diagnostic and therapeutic aspects. **American Journal of Physiology- Heart and Circulatory Physiology**. 282: H1-H5, 2002

KLODELL, C.T.; LOBATO, E.B.; WILLERT, J.L.; GRAVENSTEIN, N. Oximetry-Derived Perfusion Index for Intraoperative Identification of Successful Thoracic Sympathectomy. **Annals of Thoracic Surgery**, 80: 467-470, 2005

KUVIN, J.T.; PATEL, A.R.; SLINEY, K.A.; PANDIAN, N.G.; SHEFFY, J.; SCHNALL, R.P.; KARAS, R.H.; UDELSON, J.E. Assesment of peripheral vascular endothelial function with finger arterial pulse wave amplitude. **American Heart Journal**, 146: 168-174, 2003

LEESON, P.; THORNE, S.; DONALD, A.; MULLEN, M.; CLARKSON, P., DEANFIELD, J. Non-invasive measurement of endothelial function: effect on brachial artery dilatation of graded endothelial dependent and independent stimuli. **Heart**, 78: 22-27, 1997.

LEKAKIS, J.P.; PROTOGEROU, A.; PAPAMICHAEL, C.; VAMVAKOU, G.; ICONOMIDIS, I., FICI, F.; MAVRIKAKIS, M. Effect of nevigolol and atenolol on brachial artery flow-mediated vasodilation in patients with coronary artery disease. **Cardiovascular Drugs and Therapy**. 19: 277-281, 2005

LERMAN, A.; ZEHER, A.M. Endothelial Function: cardiac events. **Circulation**, 111, 363-368, 2005.

LEVY, D.; WILSON, P.W.F. Atherosclerotic cardiovascular disease – an epidemiologic perspective. In: Topol EJ, editors. **Textbook of Cardiovascular Medicine**. 2^a ed. Philadelphia: Lippincott-Raven;13-29, 1998

LIMA, A.; BAKKER, J. Noninvasive monitoring of peripheral perfusion. **Intensive Care Medicine**, 31: 1316-1326, 2005

LIMA, A.; BAKKER, J. The peripheral perfusion index in reactive hyperemia in critically ill patients. **Critical care**, 8 (supl 1): P53, 2004

LIMA, A.; GENDEREN, E.; KLIJN, E.; BARTELS, S., VAN BOMMEL, J.; BAKKER, J. Perfusion index as a predictor for central hypovolemia in humans. **Critical Care**, 15 (supl 1): P69, 2011

LIMA, A.P.; BEELLEN, P.; BAKKER, J. Use of a peripheral perfusion index derived from the pulse oximetry signal as a noninvasive indicator of perfusion. **Critical Care Medicine**. 30: 1210-1213, 2002.

LINDER, L.; KOWSKI, W.; BUHLER, F.R.; LUSCHER, T.F. Indirect evidence for release of endothelium-derived relaxing factor in human forearm circulation in vivo: blunted response in essential hypertension. **Circulation**, 81: 1762-1767, 1990

LUDMER, P.L., SELWYN, A.P.; SHOOK, T.L.; WAYNE, R.R.; MUDGE, G.H.; ALEXANDER, R.W.; GANZ, Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. **New England Journal of Medicine**, 315: 1046-1051, 1986

MARTIN,B.J.; ANDERSON, T.J. Risk prediction in cardiovascular disease: the prognostic significance of endothelial dysfunction. **The Canadian Journal of Cardiology**,25(Suppl a):15a-20a, 2009.

MITCHELL, G.F.; PARISE, H.; VITA, JA.; LARSON, M.G.; WARNER, E.; KEANEY, J.F. Jr; KEYES, M.J.; LEVY, D.; VASAN, R.S.; BENJAMIN E.J. Local shear stress and brachial artery flow-mediated dilation: the Framingham Heart Study. **Hypertension**, 44: 134-139, 2004.

MITCHELL, G.F.; VITA, JA.; LARSON, M.G.; PARISE, H.; KEYES, M.J.; WARNER, E.; VASAN, R.S.; LEVY, D.; BENJAMIN E.J. Cross-sectional relations of peripheral microvascular function, cardiovascular disease risk factors and aortic stiffness: the Framingham Heart Study. **Circulation**, 112: 3722-3728; 2005.

MODENA, M.G., BONETTI, L.; COPPI, F.; BURSI, F.; ROSSI, R. Prognostic role of reversible endothelial dysfunction in hypertensive postmenopausal women. **Journal of American College of Cardiology**, 40:505-10, 2002

MOWAFI, H.A.; ISMAIL, S.A.; SHAFI, M.A.; AL-GHAMDI, A.A. The efficacy of Perfusion Index as an indicator for intravascular injection of epinephrine-containing epidural test dose in propofol-anesthetized adults. **Anesthesia and Analgesia**, 108: 549-553, 2009

MURDACA, G.; COLOMBO, B.M.; CAGNATI, P.; GULLI, R.; SPANO, F.; PUPPO, F. Endothelial dysfunction in rheumatic autoimmune diseases. **Atherosclerosis**, 224 (2) 309-317, 2012

MURRAY, C.J.L. The Global Burden of Disease. **WHO**, HSPH, W. BANK -1996

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO; SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 95 (supl 1) 1-51, 2010.

NOHRIA, A.; GERHARD-HERMAN, M.; CREAGER, M.A.; HURLEY, S.; MITRA, D.; GANZ, P. Role of nitric oxide in the regulation of digital pulse volume amplitude in humans. **Journal of Applied Physiology**, 101: 545-548, 2006.

PANZA, J.A. Endothelial dysfunction in essential hypertension. **Clinical Cardiology** 20 (supl 2) : II26-II33, 1997.

PATTI, G.; PASCERI, V.; MELFI, R.; GOFFREDO, C.; CHELLO, M.; D'AMBROSIO, A.; MONTESANTI, R.; DI SCIASCIO, G. Impaired flow-mediated dilation and risk of restenosis in patients undergoing coronary stent implantation. **Circulation**, 111:70-5, 2005.

PETRIE, J.R.; UEDA, S.; MORRIS, A.D.; MURRAY, L.S.; ELLIOT, H.L.; CONNELL, J.M. How reproducible is bilateral forearm plethysmography? **British Journal of Clinical Pharmacology**, 45: 131-139, 1998

PHILPOTT, A.C.; LONN, E.; TITLE, L.M.; VERMA, S.; BUI THIEU, J.; CHARBONNEAU, F.; ANDERSON, T.J. Comparison of new measures of vascular function to flow mediated dilatation as a measure of cardiovascular risk factors. **The American Journal of Cardiology**, 103:1610–1615, 2009.

RAS, R.T.; STREPPPEL, M.T.; DRAIJER, R.; ZOCK, P.L. Flow-mediated dilation and cardiovascular risk prediction: A systematic review with meta-analysis. **International Journal of Cardiology**, Oct 4, S0167-5273 (12) 01153-9, doi: 10.1016/j.ijcard.2012.09.047, 2012

REISNER, A.; SHALTIS, P.A.; McCOMBIE, D.; ASADA, H. Utility of the Photoplethysmogram in circulatory monitoring. **Anesthesiology**, 108: 950-958, 2008

ROSS, R. Atherosclerosis- an inflammatory disease. **New England Journal of Medicine** 340: 115-126, 1999.

ROSSI, R.; NUZZO, A.; ORIGLIANI, G.; MODENA, M.G. Prognostic role of flow-mediated dilation and cardiac risk factors in post-menopausal women. **Journal of American College of Cardiology**, 51:997-1002, 2008.

RUBINSHTEIN, R.; KUVIN, J.T.; SOFFLER, M.; LENNON, R.J.; LAVI, S.; NELSON, R.E.; PUMPER, G.M.; LERMAN, L.O.; LERMAN, A. Assesment of endothelial function by non-invasive peripheral arterial tonometry predicts late cardiovascular adverse events. **European Heart Journal**, 31: 1142-1148, 2010.

SCHACHINGER, V.; BRITTEN, M.B., ZEIHNER, A.M. Prognostic impact of coronary vasomotor dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. **Circulation**, 101:1899-906 , 2000

SCHIMBO, D.; GRAHAME-CLARKE, C.; MIYAKE, Y; RODRIGUEZ, C.; SCIACCA, R.; DI TULLIO, M.; BODEN-ALBALA, B.; SACCO, R.; HOMMA, S. The association between endothelial dysfunction and cardiovascular outcomes in a population-based multi-ethnic cohort. **Atherosclerosis**, 192: 197-203, 2007.

SCHNABEL, R.B.; SCHULZ, A.; WILD, P.S.; SINNING, C.R.; WILDE, S.; ELEFThERIADIS, M.; HERKENHOFF, S.; ZELLER, T.; LUBOS, E.; LACKNER, K.J.; WARNHOLTZ, A.; GORI, T.; BLAKENBERG, S.; MUNZEL, T. Noninvasive vascular function measurement in the community: cross-sectional relations and comparison of methods. **Circulation: Cardiovascular Imaging**, 4: 371-380, 2011.

SHELLEY, K.H. Photoplethysmography: beyond the calculation of arterial oxygen saturation and heart rate. **Anesthesia & Analgesia**, 35: S31—S36, 2007.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO; SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. VI Diretrizes

Brasileiras de Hipertensão. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 95 (supl 1) 1-51, 2010.

TAKAHASHI, S.; KAKIUCHI, S.; NANBA, Y; TSUKAMOTO, K.; NAKAMURA, T.; ITO, Y. The perfusion index derived from a pulse oximeter for predicting low superior vena cava flow in very low birth weight infants. **Journal of Perinatology**, 30: 265-269, 2010.

VON MERING, G.O.; ARANT, C.B.; WESSEL, T.R.; McGORRAY, S.P.; BAIREY MERZ, C.N.; SHARAF, B.L.; SMITH, K.M.; OLSON, M.B.; JOHNSON, B.D.; SOPKO, G.; HANDEBERG, E.; PEPINE, C.J., KERENSKY, R.A. Abnormal coronary vasomotion as a prognostic indicator of cardiovascular events in women: Results From the National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). **Circulation**, 109:722-5, 2004.

YEBOAH, J.; CROUSE, J.R.; HSU, F.C.; BURKE, G.L.; HERRINGTON, D.M.; Brachial flow-mediated dilation predicts incident cardiovascular events in older adults: The Cardiovascular Health Study. **Circulation**, 115:2390-2397, 2007.

ZAHEDI, E.; JAAFAR, R.; MOHD ALI, M.A.; MOHAMED, A.L.; MASKON, O. Finger photoplethysmogram pulse amplitude changes induced by flow-mediated dilation. **Physiological Measurement**, 29: 625-37, 2008.

ZARAMELLA, P.; FREATO, F.; QUARESIMA, V.; FERRARI, M.; VIANELLO, A.; GIONGO, D.; CONTE, L.; CHIANDETTI, L. Foot Pulse Oximeter Perfusion Index Correlates with Calf Muscle Perfusion Measured by Near-Infrared Spectroscopy in Healthy Neonates. **Journal of Perinatology**, 25: 417-422, 2005.

ANEXO

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO ENDOTELIAL DE SERES HUMANOS EM ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE UTILIZANDO O ÍNDICE DE PERFUSÃO DERIVADO DA OXIMETRIA DE PULSO

Investigador: Igor Alexandre Côrtes de Menezes

Local da Pesquisa: Unidade de Saúde da Família Vila Amélia

Endereço e telefone: Rua Arthur Bernardes, 342 Jd. Amélia, Pinhais/PR

Fone: (41) 39125365 / 39125355

PROPÓSITO DA INFORMAÇÃO AO PACIENTE E DOCUMENTO DE CONSENTIMENTO

Você está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa, coordenada por um profissional de saúde agora denominado pesquisador. Para poder participar, é necessário que você leia este documento com atenção. Ele pode conter palavras que você não entende. Por favor, peça aos responsáveis pelo estudo para explicar qualquer palavra ou procedimento que você não entenda claramente.

O propósito deste documento é dar a você as informações sobre a pesquisa e, se assinado, dará a sua permissão para participar no estudo. O documento descreve o objetivo, procedimentos, benefícios e eventuais riscos ou desconfortos caso queira participar. Você só deve participar do estudo se você quiser. Você pode se recusar a participar ou se retirar deste estudo a qualquer momento.

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares são as maiores causas de mortalidade e impacto na saúde individual e pública no mundo moderno. Em vista de obter maior exatidão no diagnóstico e acompanhamento de pacientes com fatores de risco para doenças cardiovasculares, a avaliação da função endotelial tem sido uma técnica proposta.

Dentre os métodos existentes para a avaliação da função endotelial, os custos associados e dificuldades técnicas impedem uma maior disseminação pela prática clínica cotidiana. Este estudo visa avaliar a viabilidade de uma nova forma de avaliação da função endotelial em seres humanos, através de um aparelho denominado oxímetro de pulso.

PROPÓSITO DO ESTUDO

O propósito desse estudo é avaliar a viabilidade do índice de perfusão da oximetria de pulso como método de avaliação da função endotelial em seres humanos.

SELEÇÃO

Participarão do estudo pacientes com idade acima de 20 anos, de ambos os sexos, provenientes da Unidade de Saúde da Família Vila Amélia, no município de Pinhais, estado do Paraná. Os pacientes serão selecionados entre os que buscam o serviço de saúde para exames periódicos ou já em acompanhamento terapêutico por fatores de risco para doenças cardiovasculares (hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, diabetes mellitus, dislipidemia, obesidade) e/ou com doenças cardiovasculares ateroscleróticas já diagnosticadas (angina estável, infarto miocárdico prévio, doença cerebrovascular, doença arterial periférica).

Serão excluídos do estudo pacientes com doença renal dialítica, neoplasias, doenças inflamatórias agudas e crônicas outras que não aterosclerose

PROCEDIMENTOS

Para a pesquisa, o paciente deve se apresentar em jejum, pela manhã na Unidade de Saúde, além de não se exercitarem, não ingerirem substâncias como cafeína, alimentos ricos em gordura e vitamina C ou fumarem ao menos 4 a 6 horas antes do estudo.

Toda a avaliação durará aproximadamente 15 minutos. Será colocado um pequeno aparelho no primeiro dedo da mão direita (oxímetro de pulso). Será avaliado o valor do índice de perfusão por cerca de 5 minutos. Após esse período será inflado o *cuff* de um esfigmomanômetro (“aparelho de medir pressão arterial”) no braço direito por 5 minutos e então desinsuflado. Após esse período os valores do índice de perfusão serão medidos novamente por cerca de 5 minutos.

O registro dos valores do oxímetro serão filmados; porém a identidade visual ou da voz do paciente não será registrada sendo a confidencialidade assegurada.

Após essa avaliação uma amostra de sangue venoso será coletada para exames laboratoriais.

O estudo não oferece riscos importantes à saúde dos envolvidos. Entretanto podem ocorrer parestesias discretas no braço direito- desconforto, formigamentos, dormência- com melhora imediata após os testes.

Todo estudo será realizado em presença de médico e enfermeira para garantir o conforto e segurança dos envolvidos.

PARTICIPACÃO VOLUNTÁRIA:

Sua decisão em participar deste estudo é voluntária. Você pode decidir não participar no estudo. Uma vez que você decidiu participar do estudo, você pode retirar seu consentimento e participação a qualquer momento. Se você decidir não continuar no estudo e retirar sua participação, você não será punido ou perderá qualquer benefício ao qual você tem direito.

CUSTOS

Não haverá nenhum custo a você relacionado aos procedimentos previstos no estudo.

PAGAMENTO PELA PARTICIPAÇÃO

Sua participação é voluntária, portanto você não será pago por sua participação neste estudo.

PERMISSÃO PARA REVISÃO DE REGISTROS, CONFIDENCIALIDADE E ACESSO AOS REGISTROS:

O Investigador responsável pelo estudo e equipe irá coletar informações sobre você. Em todos esses registros um código substituirá seu nome. Todos os dados coletados serão mantidos de forma confidencial. Os dados coletados serão usados para a avaliação do estudo, membros das Autoridades de Saúde ou do Comitê de Ética, podem revisar os dados fornecidos. Os dados também podem ser usados em publicações científicas sobre o assunto pesquisado. Porém, sua identidade não será revelada em qualquer circunstância.

Você tem direito de acesso aos seus dados. Você pode discutir esta questão mais adiante com seu médico do estudo.

CONTATO PARA PERGUNTAS

Se você ou seus parentes tiver (em) alguma dúvida com relação ao estudo, direitos do paciente, ou no caso de danos relacionados ao estudo, você deve contatar o Investigador do estudo ou sua equipe (Dr. Igor Alexandre ou Enfermeira Kátia --- Fones: 41 39125365 / 39125355)

Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como um paciente de pesquisa, você pode contatar Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pelo telefone: 3360-1896. O CEP trata-se de um grupo de indivíduos com conhecimento científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para mantê-lo seguro e proteger seus direitos.

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO DO PACIENTE:

Eu li e discuti com o investigador responsável pelo presente estudo os detalhes descritos neste documento. Entendo que eu sou livre para aceitar ou recusar, e que eu posso interromper minha participação a qualquer momento sem dar uma razão. Eu concordo que os dados coletados para o estudo sejam usados para o propósito acima descrito

Eu entendi a informação apresentada neste termo de consentimento. Eu tive a oportunidade para fazer perguntas e todas as minhas perguntas foram respondidas.

Eu receberei uma cópia assinada e datada deste Documento de Consentimento Informado.

_____	_____	_____
NOME DO PACIENTE	ASSINATURA	DATA
_____	_____	_____
NOME DO RESPONSÁVEL (Se menor ou incapacitado)	ASSINATURA	DATA
_____	_____	_____
NOME DO INVESTIGADOR (Pessoa que aplicou o TCLE)	ASSINATURA	DATA